

審査報告書

令和8年8月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg
[一 般 名] パルボシクリブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 令和7年11月10日
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌

○ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125 mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法〉

トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤、又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg
[一 般 名]	パルボシクリブ
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 11 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における導入療法後の維持療法

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における導入療法後の維持療法〉

抗 HER2 薬及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Warner-Lambert 社（現米国 Pfizer 社）により創製された、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、2017 年 9 月に本薬のカプセル剤（イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg）が「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。また、本薬の錠剤である本剤は 2020 年 1 月に「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Alliance Foundation Trials 社により、医師主導の臨床試験として、化学療法後に疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PATINA 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、PATINA 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2025 年 8 月及び 2025 年 12 月に承認申請が行われ、米国では 2026 年 6 月に「Palbociclib is indicated in combination with trastuzumab, with or without pertuzumab, and endocrine therapy for the maintenance treatment of adult patients with HR-positive, HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer following induction treatment.」の効能・効果で承認され、EU では審査中である。なお、2026 年 6 月時点において、本薬が HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて承認されている国又は地域は米国のみである。

今般、PATINA 試験を主要な試験成績として、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PATINA 試験＜2017 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 10 月 15 日〕＞）

化学療法後に疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 518 例（PK 解析対象は 81 例）を対象に、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法投与下における本薬の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は 28 日間を 1 サイクルとして、以下のとおりとされた。

本薬群：抗 HER2 抗体¹⁾/内分泌療法剤²⁾ 投与下で、本薬 125 mg を第 1～21 日目に QD 経口投与後 1 週間休薬

対照群：抗 HER2 抗体¹⁾/内分泌療法剤²⁾ 投与

第 1 サイクル第 22 日目における本薬の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数%）は 48.2（63）ng/mL であった。また、第 4 サイクル第 1 日目における Pmab 及び Tmab の C_{trough} は表 1 のとおりであった。

表 1 Pmab 及び Tmab の C_{trough} （第 4 サイクル第 1 日目）

測定対象	C_{trough} （ng/mL）			
	n	本薬群	n	対照群
Pmab	31	79,550（47）	6	91,300（29）
Tmab	32	61,520（38）	6	67,690（26）

幾何平均値（幾何変動係数%）

申請者は、Pmab 及び Tmab は低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えられ、本薬と消失経路が異なること及び以下の点を踏まえ、本薬と Pmab 及び Tmab との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- PATINA 試験の第 1 サイクル第 22 日目における本薬の C_{trough} は、本薬単独投与時等における本薬の C_{trough} ³⁾ と明確な差異は認められなかったこと
- PATINA 試験の本薬群と対照群との間で、第 4 サイクル第 1 日目における Tmab 及び Pmab の C_{trough} は同様であったこと（表 1）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁾ Tmab/Pmab、又は Tmab を、各国又は地域の承認用法・用量で投与することとされた。Tmab 及び Pmab は第 1 サイクル第 1 日目に開始し、Q3W で投与することとされた。Tmab 又は、Tmab 及び Pmab 皮下投与製剤は使用可能な国又は地域では許容された。なお、本試験に参加した国又は地域における各薬剤の承認用法・用量は本邦における承認用法・用量と同一であった（Tmab 皮下投与製剤は本邦未承認）。

²⁾ アナストロゾール 1 mg を QD 経口投与、エキセメスタン 25 mg を QD 経口投与、レトロゾール 2.5 mg を QD 経口投与、又はフルベストラント 500 mg を、第 1 サイクルの第 1 及び 15 日目に筋肉内投与し、その後 Q4W 筋肉内投与することとされた。

³⁾ 本薬単独投与又は本薬とレトロゾールとの併用投与が実施された海外第 I 相試験（A5481001 試験、A5481002 試験）、海外第 I / II 相試験（PALOMA-1 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）において、本薬 125 mg を QD 反復経口投与した後の定常状態における本薬の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数%）は 63.1（55）ng/mL であった。なお、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン及びフルベストラントと本薬の間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (JRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	PATINA 試験 (NCT02947685)	III	化学療法後に疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	518 ①261 ②257	① 抗 HER2 抗体*1/内分泌療法剤*2 投与下で、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 125 mg を第 1～21 日目に QD 経口投与後、1 週間休薬 ② 抗 HER2 抗体*1/内分泌療法剤*2 投与	有効性 安全性

*1：Tmab/Pmab、又は Tmab、*2：アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はフルベストラント

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PATINA 試験＜2017 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 10 月 15 日〕＞）

化学療法後に疾患進行が認められない⁴⁾ HR 陽性⁵⁾ かつ HER2 陽性⁶⁾ の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：496 例⁷⁾）を対象に、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤と抗 HER2 抗体/内分泌療法剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 109 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬群は、抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与下で、本薬 125 mg を第 1～21 日目に QD 経口投与後、1 週間休薬、対照群は、抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与することとされ、疾患進行又は試験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、併用する抗 HER2 抗体は、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療としてタキサン系抗悪性腫瘍剤又はビノレルビンと併用投与されていた Tmab/Pmab、又は Tmab を各国又は地域の承認用法・用量で継続して投与す

⁴⁾ 手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、以下のいずれかを 6 サイクル（一次治療にて明らかな毒性が生じた場合は少なくとも 4 サイクル、最大 8 サイクル）投与され、疾患進行が認められない（CR、PR 又は SD）患者が対象とされた。なお、内分泌療法剤（LH-RH アゴニストの併用下（閉経前患者）又は非併用下（閉経後患者）でアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はフルベストラント）による治療歴のある患者も組入れ可能とされた。

- ・ タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab/Pmab
- ・ タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab
- ・ ビノレルビン/Tmab

⁵⁾ ASCO/CAP ガイドラインに基づき、IHC 法により、エストロゲン受容体の陽性率 1%以上又はプロゲステロン受容体の陽性率 1%以上と定義された。

⁶⁾ ASCO/CAP ガイドラインに基づき、IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性と定義とされた。

⁷⁾ 主要評価項目とされた PFS について、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）においてドセタキセル/Tmab/Pmab を投与された患者集団における PFS 中央値が 18.5 カ月であったこと（N Engl J Med 2012; 366: 109-19）、組入れ前の化学療法の期間は約 6 カ月と想定されること等に基づき、対照群における中央値を 13 カ月、対照群に対する本薬群のハザード比を 0.667（本薬群の中央値は 19.5 カ月）と仮定し、本薬群及び対照群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.025 とした場合、検出力 90%以上を確保するために必要なイベント数は 269 件であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 496 例と設定された。

ることとされ⁸⁾、内分泌療法剤は、治験担当医師がアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はフルベストラントのいずれかを無作為化前に選択し、表3の用法・用量で投与することとされた。また、いずれの群においても、閉経前の患者はLH-RHアゴニストを併用することとされ、男性患者に対してLH-RHアゴニストの併用は規定されていなかった。

表3 併用された内分泌療法剤の用法・用量

薬剤	用法・用量
アナストロゾール	1 mg を QD 経口投与
エキセメスタン	25 mg を QD 経口投与
レトロゾール	2.5 mg を QD 経口投与
フルベストラント	500 mg を、第1サイクルの第1及び15日目に筋肉内投与し、その後Q4W 筋肉内投与

本試験に登録され無作為化⁹⁾された518例（本薬群261例、対照群257例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち治験薬が投与された509例¹⁰⁾（本薬群260例、対照群249例）が安全性の解析対象とされた。

主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFS¹¹⁾について、約135件のイベントが観察された時点で無益性評価を目的とした中間解析、約175件のイベントが観察された時点で有効性評価を目的とした中間解析、269件のイベントが観察された時点で主要解析を実施する計画とされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御にはHaybittle-Peto境界を用いることとされ、有効性評価を目的とした中間解析では有意水準（片側）0.0002を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFSの主要解析¹²⁾（2024年10月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図1のとおりであった。

⁸⁾ Tmab及びPmabは第1サイクル第1日目に開始し、Q3Wで投与することとされた。Tmab又は、Tmab及びPmab皮下投与製剤は使用可能な国又は地域では許容された。なお、本試験に参加した国又は地域における各薬剤の承認用法・用量は本邦における承認用法・用量と同一であった（Tmab皮下投与製剤は本邦未承認）。

⁹⁾ Pmabの使用（あり、なし）、周術期における抗HER2抗体による治療歴（あり、なし）、内分泌療法剤の種類（アロマターゼ阻害剤、フルベストラント）及び手術不能又は再発乳癌に対する一次治療における治験担当医師判定による最良効果（CR又はPR、SD）を層別因子として、本薬群及び対照群に1:1の割付比で無作為化された。なお、併用する抗HER2抗体がTmabのみの患者は、組入れ患者の最大20%までとされた。

¹⁰⁾ 無作為化時に本薬群に割り付けられた1例は、本薬が投与されなかったことから、安全性の解析対象において対照群とされた。無作為化時に対照群に割り付けられた9例は治験薬が投与されなかったことから、安全性の解析対象から除かれた。

¹¹⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。腫瘍評価は第1サイクル第1日目から12週間ごとに実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ 疾患進行又は死亡が認められる前に同意撤回により試験治療が中止された患者は、試験治療が中止される前の最終腫瘍評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められる前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療が開始された患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療が開始される前の最終腫瘍評価日
- ・ 2回以上連続して腫瘍評価が未実施、不完全又は評価不能であり、その後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、疾患進行又は死亡が認められる前の最終腫瘍評価日
- ・ 新たな原発性悪性腫瘍が確認された患者は、新たな原発性悪性腫瘍が確認される前の最終腫瘍評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められる前に追跡不能（2年以上連絡不能）となった患者は、追跡不能となる前の最終腫瘍評価日
- ・ 無作為化後に腫瘍評価が一度も実施されなかった患者、又はベースライン時又はベースライン後の腫瘍評価が不十分であった患者は、無作為化された日を打ち切り日とし、PFS期間は1日とすることとされた。なお、予定された2回目の腫瘍評価時点以前に死亡が認められた場合は、当該死亡をイベントとして取り扱うこととされた。

¹²⁾ 観察されたPFSが事前の設定より長かったこと等から、主要解析は257件のイベントが観察された時点で実施された。

表 4 PFS の主要解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	261	257
イベント数 (%)	124 (47.5)	133 (51.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	44.4 [33.0, 60.7]	29.9 [23.4, 39.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.594, 0.970] *2	
p 値 (片側) *3	0.0134	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 95.002%CI は [0.594, 0.970]、*3：非層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.02499

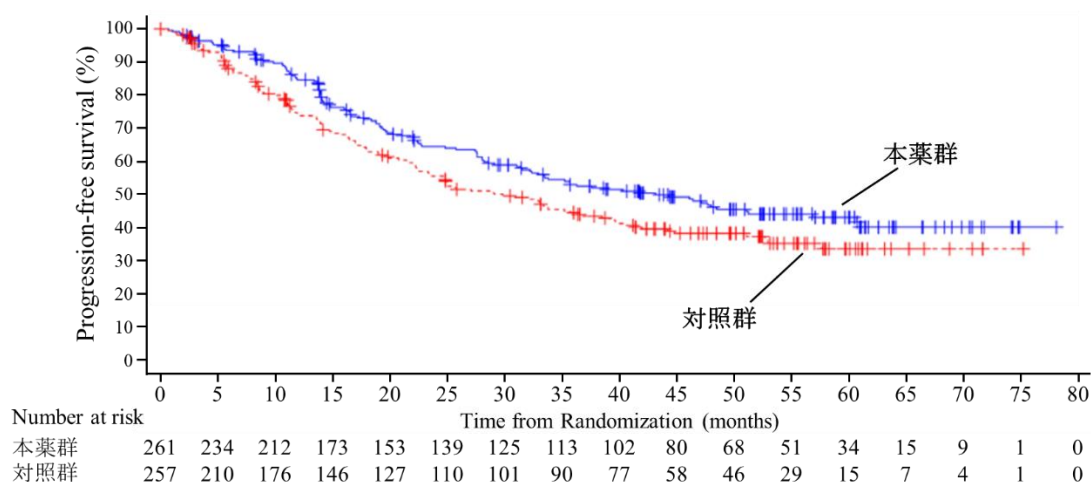


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 42 日以内の死亡は、本薬群で 3/260 例（肝出血、敗血症及び死亡各 1 例）、対照群で 3/249 例（疾患進行、死亡及び自殺既遂各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、対照群の疾患進行は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請において、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（PATINA 試験）が評価資料として提出されたが、日本人患者を対象とした臨床試験成績は提出されていない。

機構は、日本人の HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性及び安全性を PATINA 試験の成績に基づき評価することが可能と判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、PATINA 試験の成績に基づき、日本人患者における本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

- HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における診断及び治療体系に明確な国内外差は認められないこと

- 本薬の既承認の効能・効果に係る国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験¹³⁾ 及び PALOMA-3 試験¹⁴⁾）において、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の PK 並びに本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照）
- 本薬の作用機序を踏まえると、本薬は HER2 の発現状況にかかわらず、CDK4/6 阻害により細胞増殖を抑制すると考えられ、HER2 陽性細胞株又は HER2 陽性の乳癌モデルマウスを用いた非臨床試験において本薬の腫瘍増殖抑制作用が確認されていること（Cancer Cell 2016; 29: 255-69、Oncogene 2014; 33: 3980-91）
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する Tmab 及び Pmab の有効性及び安全性並びに PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 150」、「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」及び「令和 4 年 11 月 2 日付け再審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）
- 本薬と内分泌療法剤及び抗 HER2 抗体の間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」及び 6.1.1 参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、PATINA 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

PATINA 試験の計画時点の国内外の診療ガイドライン¹⁵⁾ において、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する一次治療として、タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab/Pmab、又は化学療法/Tmab が推奨されていたことに加え、HR 陽性かつ HER2 陽性の場合には抗 HER2 抗体/内分泌療法剤も推奨されていた。当該推奨内容を踏まえ、タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab/Pmab、又は化学療法/Tmab による治療後に疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした PATINA 試験において、抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与を対照群として設定した上で、抗 HER2 抗体/内分泌療法剤に本薬を上乗せ投与したときの有効性を評価することとした。また、本薬群及び対照群で併用する内分泌療法剤については、PATINA 試験の計画時点の NCCN ガイドライン（v.3.2017）において、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、アロマターゼ阻害剤、タモキシフェン又はフルベストラントのいずれかを選択することが推奨されていたものの、当該患者に対してはタモキシフェンと

¹³⁾ HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象に、本薬とレトロゾールの併用投与とプラセボとレトロゾールの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照）

¹⁴⁾ HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬とフルベストラントの併用投与とプラセボとフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照）

¹⁵⁾ NCCN ガイドライン（v.3.2017）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2014; 25: 1871-88）及び国内診療ガイドライン（2015 年版）

比較してアロマターゼ阻害剤の有効性が良好である旨が報告されていたことから（J Clin Oncol 2003; 21: 1967-72）、アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾール、レトロゾール若しくはエキセメスタン、又はフルベストラントのいずれかを治験担当医師が選択することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、PATINA 試験の主要評価項目として、治験担当医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

PATINA 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の出現又は悪化を遅らせること等が期待でき（Oncologist 2016; 21: 922-30、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 66）、臨床的意義があると考えことから、PATINA 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

なお、PATINA 試験は非盲検試験としたことから、PFS の結果の信頼性を担保する目的で、治験担当医師判定に加えて BICR 判定も行うこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PATINA 試験の対象患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、PATINA 試験は非盲検試験として実施されたことから、主要評価項目は BICR 判定による PFS を設定すべきであったと考えること、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることを踏まえ、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性については、PATINA 試験において主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS の結果に加え、副次評価項目とされた BICR 判定による PFS 及び OS の結果も確認し、評価を行うこととした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性について、以下のように説明している。

PATINA 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、対照群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.1.1 参照）。

副次評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS の解析結果は表 5 のとおりであり、治験担当医師判定と BICR 判定との間で対照群に対する本薬群のハザード比に明確な差異は認められなかったものの、治験担当医師判定と比較して BICR 判定において、イベント数が少なく中央値が長い傾向が認められた。

表 5 PFS の解析結果（治験担当医師又は BICR 判定、ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ）

	治験担当医師判定		BICR 判定	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	261	257	261	257
イベント数 (%)	124 (47.5)	133 (51.8)	95 (36.4)	98 (38.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	44.4 [33.0, 60.7]	29.9 [23.4, 39.2]	69.8 [43.9, —]	41.5 [32.2, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.76 [0.594, 0.970]		0.78 [0.591, 1.041]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

PFS イベントについて、本薬群及び対照群における治験担当医師判定と BICR 判定との間の不一致率は、それぞれ 33.7% (88/261 例) 及び 30.4% (78/257 例) であり、当該不一致の内訳は表 6 のとおりであった。当該内訳で最多であった、治験担当医師によりイベントと判定され、BICR によりイベントと判

定されなかった理由として、PATINA 試験におけるベースライン後の画像評価は、①治験担当医師により疾患進行と判定される、又は②次の抗悪性腫瘍剤による治療が開始される、のいずれかを満たすまで継続する設定とされていたことから、治験担当医師により疾患進行と判定された一方、BICR により疾患進行と判定されなかった患者は、その後の画像評価が実施されず、治験担当医師判定のみイベントありとされた可能性が考えられた。

表 6 PFS イベントの治験担当医師判定と BICR 判定との間の不一致の内訳

	例数 (%)	
	本薬群 261 例	対照群 257 例
全不一致数	88 (33.7)	78 (30.4)
いずれの判定もイベントあり、BICR 判定の後に治験担当医師判定*	31 (11.9)	19 (7.4)
いずれの判定もイベントあり、治験担当医師判定の後に BICR 判定*	2 (0.8)	8 (3.1)
治験担当医師判定でイベントあり、BICR 判定でイベントなし	42 (16.1)	43 (16.7)
治験担当医師判定でイベントなし、BICR 判定でイベントあり	13 (5.0)	8 (3.1)

*：治験担当医師判定と BICR 判定によるイベント発生日の差が 7 日を超えた患者

また、治験担当医師判定と BICR 判定による PFS イベントのうち、いずれか早い時点を PFS イベントとし、加えて治験担当医師判定と BICR 判定によりいずれも打ち切りとされた患者について、下記の二つの PFS の感度分析を実施した。当該解析結果は表 7 のとおりであり、いずれの感度分析の結果も主要解析の結果と異なる傾向は認められなかった。

- 感度分析 1：本薬群及び対照群において、治験担当医師判定と BICR 判定による打ち切りのうち、いずれか早い時点を打ち切りとする。
- 感度分析 2：本薬群では、治験担当医師判定と BICR 判定による打ち切りのうち、いずれか早い時点で打ち切りとし、対照群では、治験担当医師判定と BICR 判定による打ち切りのうち、いずれか遅い時点で打ち切りとする。

表 7 PFS の感度分析結果 (ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ)

	感度分析 1		感度分析 2	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	261	257	261	257
イベント数 (%)	137 (52.5)	141 (54.9)	137 (52.5)	141 (54.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	37.6 [28.2, 47.2]	25.0 [21.9, 33.2]	37.6 [28.2, 47.2]	25.9 [22.3, 33.4]
ハザード比 [95%CI] *	0.79 [0.622, 0.997]		0.81 [0.637, 1.020]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構は、①PATINA 試験計画時に仮定した PFS の中央値と主要解析における治験担当医師判定による PFS の中央値との間に差異が認められた理由、②同意撤回した患者の割合が本薬群と比較して対照群で高かったことが PFS の結果に及ぼした影響、及び③本薬と併用された抗 HER2 抗体及び内分泌療法剤の薬剤別の部分集団における有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 試験計画時の仮定と主要解析結果との間で PFS の中央値に差異が認められた理由について

PATINA 試験の計画時に、対照群及び本薬群における PFS 中央値はそれぞれ 13 カ月及び 19.5 カ月と仮定していたのに対し、対照群及び本薬群における治験担当医師判定による PFS 中央値[95%CI] (カ月) の主要解析結果は、それぞれ 29.9 [23.4, 39.2] 及び 44.4 [33.0, 60.7] であった。PATINA 試験における目標症例数を含む統計解析計画は、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発

乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）¹⁶⁾ の結果（N Engl J Med 2012; 366: 109-19）に基づき立案されたが、試験計画時の仮定と比較して主要解析における PFS 中央値が長くなった理由として以下の 2 点が考えられた。

- CLEOPATRA 試験では化学療法後の維持療法として抗 HER2 抗体のみが投与された一方、PATINA 試験では抗 HER2 抗体に加えて内分泌療法剤も投与されたこと
- CLEOPATRA 試験では化学療法後に疾患進行が認められた患者も含めて PFS 中央値が算出された一方、PATINA 試験では化学療法後に疾患進行が認められない患者のみを対象としたこと

② 対照群における同意撤回が PFS の結果に及ぼす影響について

同意撤回した患者の割合は本薬群及び対照群でそれぞれ 10.3%（27/261 例）及び 19.8%（51/257 例）であった。PATINA 試験の対照群における同意撤回が治験担当医師判定及び BICR 判定による PFS の結果に及ぼす影響を検討するため、対照群において同意撤回により打ち切りとなった患者における PFS イベント発生リスクの低減率¹⁷⁾ を 10%、20%、30%及び 99%と仮定し、PFS イベント日を多重補完した解析を実施した。当該解析の結果は、表 8 のとおりであり、リスク低減率を 99%と仮定した場合においても、治験担当医師判定及び BICR 判定による PFS について、対照群に対する本薬群のハザード比の点推定値はいずれも 1.0 を下回っていること（それぞれ 0.894 及び 0.942）、リスク低減率を 30%以上と仮定した場合に、治験担当医師判定による PFS について、対照群に対する本薬群のハザード比の 95%CI の上限が 1.0 を上回っているものの、30%以上のリスク低減は実臨床では想定し得ないほど対照群に有利な仮定であることから、PATINA 試験の対照群における同意撤回が本薬の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考える。

表 8 対照群において同意撤回により打ち切りとなった患者集団における PFS イベント発生
リスク低減率別の PFS のハザード比（ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ）

PFS イベント発生 リスクの低減率（%）	ハザード比 [95%CI]	
	治験担当医師判定	BICR 判定
10	0.759 [0.594, 0.971]	0.788 [0.594, 1.045]
20	0.768 [0.600, 0.985]	0.806 [0.606, 1.072]
30	0.783 [0.611, 1.002]	0.814 [0.612, 1.083]
99	0.894 [0.700, 1.141]	0.942 [0.710, 1.250]

③ 本薬と併用された薬剤別の部分集団における有効性について

本薬と併用された薬剤別の部分集団における治験担当医師判定による PFS の主要解析結果は表 9 のとおりであった。抗 HER2 抗体として Tmab/Pmab を投与された部分集団のうち、内分泌療法剤としてアナストロゾール以外を投与された部分集団の解析結果は、いずれも全体集団の結果と明確に異なる傾向は認めなかった。Tmab/Pmab/アナストロゾールを投与された部分集団の解析結果は全体集団の結果と異なる傾向が認められたものの、アナストロゾールと同じアロマターゼ阻害剤であるレトロゾールを併用された患者集団の結果は全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったこと、Tmab/Pmab/アナストロゾールを投与された部分集団と Tmab/Pmab/レトロゾールを投与さ

¹⁶⁾ 手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab とタキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab/Pmab の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

¹⁷⁾ PFS イベント発生リスクの低減率が 10%、20%、30%及び 99%であることは、累積ハザードがそれぞれ 0.9、0.8、0.7 及び 0.01 倍であることとされた。

れた部分集団との間で周術期の治療歴等の患者背景因子の分布に不均衡¹⁸⁾が認められ、Tmab/Pmab/アナストロゾールを投与された部分集団の PFS について、当該不均衡を考慮した多変量調整解析では対照群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 1.07 [0.323, 3.539] であったこと等から、Tmab/Pmab/アナストロゾールを投与された部分集団における患者背景因子の分布の不均衡が影響を及ぼした可能性が考えられる。抗 HER2 抗体として Tmab のみを投与された内分泌療法剤別の部分集団はいずれも患者数及びイベント数が限られていたことから各部分集団における有効性を評価することには限界があるものの、抗 HER2 抗体として Tmab のみを投与された部分集団全体の解析結果は全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。したがって、PATINA 試験において本薬との併用された抗 HER2 抗体及び内分泌療法剤のいずれとの併用についても治療選択肢となると考える。

表 9 本薬と併用された薬剤別の部分集団における PFS の主要解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ)

併用薬	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
Tmab/Pmab	いずれかの内分泌療法剤*2	本薬群 247	118 (47.8)	43.2 [33.0, 56.9]	0.76
		対照群 240	125 (52.1)	30.9 [23.3, 39.7]	[0.593, 0.981]
	アナストロゾール	本薬群 34	19 (55.9)	27.6 [16.6, —]	1.70
		対照群 37	13 (35.1)	— [29.0, —]	[0.837, 3.447]
	レトロゾール	本薬群 173	77 (44.5)	48.5 [36.3, —]	0.67
		対照群 160	90 (56.3)	30.9 [22.6, 39.8]	[0.493, 0.908]
	エキセメスタン	本薬群 16	7 (43.8)	— [28.1, —]	0.32
		対照群 14	10 (71.4)	11.2 [8.6, 21.5]	[0.122, 0.858]
	フルベストラント	本薬群 21	13 (61.9)	21.1 [11.3, 37.6]	0.75
		対照群 22	12 (54.5)	11.1 [5.6, —]	[0.342, 1.654]
Tmab	いずれかの内分泌療法剤*2	本薬群 14	6 (42.9)	60.7 [14.8, —]	0.65
		対照群 15	8 (53.3)	25.0 [12.0, —]	[0.212, 1.983]
	アナストロゾール	本薬群 2	0	— [—, —]	— [—, —]
		対照群 1	0	— [—, —]	— [—, —]
	レトロゾール	本薬群 8	4 (50.0)	— [14.2, —]	0.72
		対照群 13	8 (61.5)	25.0 [12.0, —]	[0.217, 2.406]
	エキセメスタン	本薬群 2	1 (50.0)	60.7 [—, —]	— [—, —]
		対照群 0	0	— [—, —]	— [—, —]
	フルベストラント	本薬群 1	0	— [—, —]	— [—, —]
		対照群 0	0	— [—, —]	— [—, —]

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はフルベストラント

また、PATINA 試験において副次評価項目の一つとされた OS の解析結果は表 10 及び図 2 のとおりであった。

表 10 OS の解析結果 (ITT 集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	261	257
イベント数 (%)	60 (23.0)	63 (24.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	77.1 [77.1, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.87 [0.609, 1.235]	

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

¹⁸⁾ Tmab/Pmab/アナストロゾールを投与された集団及び Tmab/Pmab/レトロゾールを投与された集団における周術期治療歴の有無の標準化差は、それぞれ±0.647 及び±0.067 であった。

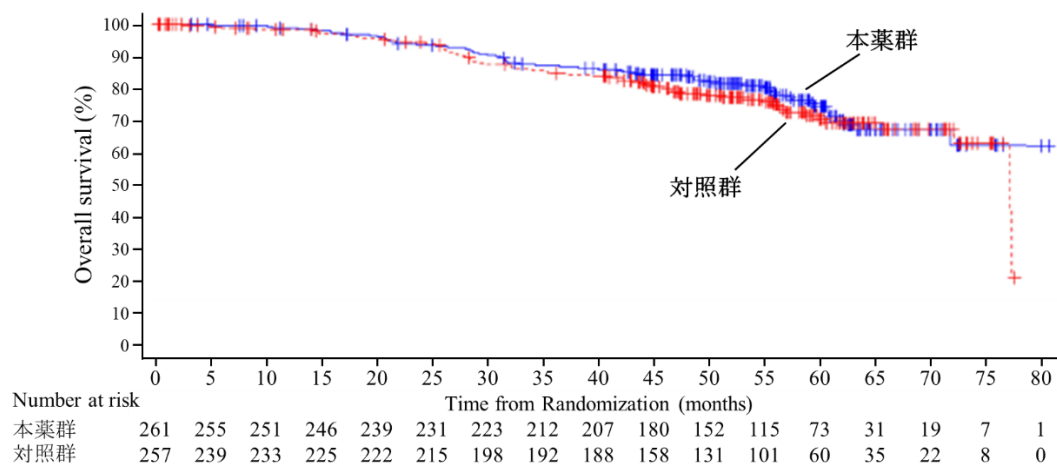


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2024年10月15日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の理由から、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性は示されたと判断した。

- PATINA 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、対照群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬群において延長していたことに加えて、副次評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS の結果等における対照群に対する本薬群の延長効果について治験担当医師判定による PFS と同様の傾向が認められたこと
- PATINA 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、対照群と比較して本薬群において短縮する傾向は認められなかったこと

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹⁹⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬及び併用する抗 HER2 抗体又は内分泌療法剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、PATINA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

¹⁹⁾ 骨髄抑制、間質性肺疾患及び肝機能障害（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」等参照）

PATINA 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要（安全性解析対象集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 260 例	対照群 249 例
全有害事象	260 (100)	235 (94.4)
Grade 3 以上の有害事象	206 (79.2)	75 (30.1)
死亡に至った有害事象	3 (1.2)	3 (1.2)
重篤な有害事象	64 (24.6)	44 (17.7)
投与中止に至った有害事象		
本薬	46 (17.7)	—
抗 HER2 抗体又は内分泌療法剤	25 (9.6)	26 (10.4)
いずれかの治験薬	55 (21.2)	26 (10.4)
休薬に至った有害事象		
本薬	181 (69.6)	—
抗 HER2 抗体又は内分泌療法剤	107 (41.2)	48 (19.3)
いずれかの治験薬	194 (74.6)	48 (19.3)
減量に至った有害事象	137 (52.7)	—

PATINA 試験の本薬群において対照群と比較して発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、2%以上高かった重篤な有害事象及び 2%以上高かったいずれかの治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 12 対照群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象*
(安全性解析対象集団、2024 年 10 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 260 例	対照群 249 例
全有害事象		
下痢	183 (70.4)	91 (36.5)
好中球減少症	125 (48.1)	10 (4.0)
好中球数減少	113 (43.5)	8 (3.2)
疲労	84 (32.3)	51 (20.5)
貧血	80 (30.8)	19 (7.6)
悪心	77 (29.6)	37 (14.9)
白血球数減少	72 (27.7)	6 (2.4)
口内炎	54 (20.8)	11 (4.4)
粘膜の炎症	52 (20.0)	10 (4.0)
鼻出血	49 (18.8)	14 (5.6)
腹痛	44 (16.9)	14 (5.6)
発熱	43 (16.5)	14 (5.6)
血小板数減少	43 (16.5)	1 (0.4)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	98 (37.7)	3 (1.2)
好中球数減少	78 (30.0)	1 (0.4)
白血球数減少	31 (11.9)	0
下痢	25 (9.6)	3 (1.2)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	92 (35.4)	0
好中球数減少	69 (26.5)	0
下痢	24 (9.2)	5 (2.0)
COVID-19	24 (9.2)	4 (1.6)
口内炎	14 (5.4)	0

*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。

全有害事象：10%以上、Grade 3 以上の有害事象：5%以上、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象：5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PATINA 試験において、対照群と比較して本薬群で発現割合の高い有害事象には注意を要する必要があるものの、いずれも本薬の既知の有害事象であり、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬及び併用する抗 HER2 抗体又は内分泌療法剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の申請効能・効果は下表のように設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における導入療法後の維持療法	- 導入療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考とし、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法	- 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン²⁰⁾における、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）において、化学療法後の維持療法としての本薬投与に関する記載はなかった。

- NCCN ガイドライン（v.1.2026）：
 - HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法として、Tmab、Pmab、アロマターゼ阻害剤及び本薬の併用投与が推奨される（Category 2A²¹⁾）。
- ESMO ガイドライン（v.1.2-2025）
 - HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法として、Tmab、Pmab、内分泌療法剤及び本薬の併用投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

PATINA 試験の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における導入療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該患者における治療選択肢になると考える。

PATINA 試験の対象は、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して導入療法後に疾患進行が認められていない患者であったことから、本薬の投与対象は導入療法後に疾患進行が認められない患者である旨を注意喚起する。

また、PATINA 試験において、本薬投与前の導入療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab/Pmab、タキサン系抗悪性腫瘍剤/Tmab 又はビノレルビン/Tmab による治療歴のある患者を対象としていた（7.1.1.1 参照）ことに加え、近年の乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の開発の進展に伴い、今後、国内外の診療ガイドラインにおいて手術不能又は再発乳癌患者に対する抗悪性腫瘍剤の推奨内容が変更される可能性があることも考慮し、本薬投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の治療歴を熟知した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等も参考に、適応患者を選択する旨を注意喚起する。

加えて、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。

²⁰⁾ NCCN ガイドライン（v.1.2026）、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）、ESMO ガイドライン（v.1.2-2025）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）

²¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の申請効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における導入療法後の維持療法」と設定した。

- 導入療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新のガイドライン等を参考とし、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、国内診療ガイドラインにおいて「導入療法」の明確な定義が記載されていないこと等を考慮し、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法	• 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 • 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。 • 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量に関連する注意の項は下表のように設定され、用法・用量は、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤、又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。 • 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

PATINA 試験では、本薬の用法・用量として、既承認効能・効果に係る国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験）における用法・用量である「1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する」と設定した。

下記の点等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 上記の設定で実施された PATINA 試験において、本薬は、Tmab/Pmab/内分泌療法剤、又は Tmab/内分泌療法剤投与との併用において、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）
- PATINA 試験における PK 解析の結果、本薬と Tmab 及び Pmab との間で薬物動態学的相互作用は認められなかったこと（6.1.1 参照）

また、PATINA 試験において、本薬と併用された内分泌療法剤はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はフルベストラントであること、閉経前乳癌患者に対しては LH-RH アゴニストを併用することが規定されていたこと（7.1.1.1 参照）から、臨床成績の項に PATINA 試験において本薬と併用された内分泌療法剤を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、本薬投与に際しては、臨床成績の項の内容を熟知した上で、併用する内分泌療法剤を選択する旨を注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤、又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本一変申請に係る副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

PATINA 試験では、本薬、抗 HER2 抗体及び内分泌療法剤が併用投与されること等から、下記の事象発現時における休薬・減量・中止基準については、現行の添付文書とは異なる基準が設定されていたものの、下記の理由から、本一変申請に係る効能・効果での使用においても現行の添付文書と同一の基準を設定することとした。なお、PATINA 試験における減量して投与を継続する場合の減量レベル及び投与量については、現行の添付文書と同一の設定であった。

- 血小板減少症に対する用量調節

Grade 3 以上の血小板減少症について、PATINA 試験では、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨、再発時には 1 レベル減量して再開する旨が規定されていた。PATINA 試験において、Grade 3 の血小板減少症は 3 例に認められたが、再発及び Grade 4 の血小板減少症は認められなかった。PATINA 試験における Grade 3 以上の血小板減少症の発現状況、対処法及び転帰等を踏まえ、Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症が発現した場合、現行の添付文書のとおり、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は、それぞれ同一投与量で再開すること及び 1 レベル減量して再開することで管理可能と判断した。

- 貧血に対する用量調節

Grade 3 以上の貧血について、PATINA 試験では、本薬との関連が考えられる症候性の事象が長引く場合に限り、本薬を 1 レベル減量する旨が規定されていた。PATINA 試験において、Grade 3 の貧血は 8 例に認められ、うち 5 例は本薬との因果関係が否定されず、うち 2 例は減量に至ったが、Grade 4 の貧血は認められなかった。PATINA 試験において発現した本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の貧血は、いずれも非重篤であり、同一投与量で本薬の投与継続が可能な患者も認められたことから、日常診療における対応で管理可能と考え、貧血に関する用量調節基準は設定しなかった。

- 非血液系の副作用に対する用量調節

Grade 2 の非血液系の副作用について、PATINA 試験では、支持療法を行っても 4 週間以上持続し、患者又は治験担当医師が許容できない場合には、脱毛を除き、本薬を 1 レベル減量する旨が規定されていた。PATINA 試験において、4 週間以上持続した Grade 2 の非血液系の副作用は 122 例に認められたものの、減量に至った症例は 19 例のみであったことから、持続期間によらず、現行の添付文書のとおり、Grade 2 の非血液系の副作用が発現した場合は、同一投与量を継続することとし、日常診療における対応で管理可能と判断した。

- 肝機能検査値に対する用量調節

PATINA 試験では、下表のとおり非血液系の副作用とは別に肝機能検査値に対する用量調節基準が規定されていた。Grade 3 の ALT 上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満に該当する患者が 5 例認められたが、再発や Grade 4 の ALT 上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満、及び ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超に該当する患者は認められなかった。PATINA 試験における肝機能検査値異常の発現状況等を踏まえ、現行の添付文書の非血液系の副作用に対する用量調節基準に基づき対応することで管理可能と判断した。

肝機能検査値	本薬の処置
Grade 3 の ALT の上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満（胆汁うっ滞や溶血を伴わない場合）	臨床的に安定し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。 1 回目の発現：同一投与量で投与を再開する。 2 回目の発現：1 レベル減量し投与を再開する。 3 回目以降の発現：投与を中止する。
Grade 4 の ALT の上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満（胆汁うっ滞や溶血を伴わない場合）	臨床的に安定し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。 1 回目の発現： Pmab を同一投与量で投与再開後 2 週間以上経過した後、臨床的に安定しており、ALT が Grade 1 以下の場合、本薬の投与を再開する。 2 回目の発現：本薬の投与を中止する。
ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本薬の投与を中止する。

機構は、申請者の説明等も踏まえ、副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のとおり現行の添付文書と同一の内容を設定することは受入れ可能と判断した。

- 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本薬は 75 mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1 週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 好中球減少に付随して 38.5℃ 以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。
Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し、投与を再開する。

GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された有効性及び安全性の検討課題はなく、現時点では、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報等を収集する旨を説明している。

- PATINA 試験の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における導入療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の臨床的有用性が示されたことに加え、当該試験成績に基づき、日本人患者における本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性及び安全性を評価することは可能と考えること（7.R.1～3 参照）
- PATINA 試験の対象患者に対して本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与することによる新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.3 参照）
- 既承認の効能・効果である HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、骨髄抑制、間質性肺疾患及び肝機能障害患者での使用に関する製造販売後データベース調査を実施した結果、新たな安全性の懸念が認められなかったこと
- 既承認の効能・効果に係る再審査期間は終了しており、製造販売後において、本薬の一定の使用実績があること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（PATINA 試験）

有害事象は本薬群で 260/260 例（100%）、対照群で 235/249 例（94.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 254/260 例（97.7%）、対照群で 197/249 例（79.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 260 例		対照群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	260 (100)	206 (79.2)	235 (94.4)	75 (30.1)
胃腸障害				
下痢	183 (70.4)	25 (9.6)	91 (36.5)	3 (1.2)
悪心	77 (29.6)	1 (0.4)	37 (14.9)	1 (0.4)
口内炎	54 (20.8)	5 (1.9)	11 (4.4)	0
腹痛	44 (16.9)	3 (1.2)	14 (5.6)	5 (2.0)
嘔吐	40 (15.4)	2 (0.8)	22 (8.8)	3 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	84 (32.3)	9 (3.5)	51 (20.5)	0
無力症	70 (26.9)	5 (1.9)	52 (20.9)	0
粘膜の炎症	52 (20.0)	4 (1.5)	10 (4.0)	0
発熱	43 (16.5)	3 (1.2)	14 (5.6)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	125 (48.1)	98 (37.7)	10 (4.0)	3 (1.2)
貧血	80 (30.8)	8 (3.1)	19 (7.6)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	95 (36.5)	4 (1.5)	119 (47.8)	2 (0.8)
筋痙攣	51 (19.6)	1 (0.4)	27 (10.8)	0
臨床検査				
好中球数減少	113 (43.5)	78 (30.0)	8 (3.2)	1 (0.4)
白血球数減少	72 (27.7)	31 (11.9)	6 (2.4)	0
血小板数減少	43 (16.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	55 (21.2)	4 (1.5)	41 (16.5)	0
神経系障害				
頭痛	67 (25.8)	4 (1.5)	45 (18.1)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	49 (18.8)	0	14 (5.6)	0
咳嗽	41 (15.8)	0	28 (11.2)	0
血管障害				
ほてり	57 (21.9)	0	69 (27.7)	0

重篤な有害事象は本薬群で 64/260 例（24.6%）、対照群で 44/249 例（17.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で頭痛及び発熱各 4 例（1.5%）、尿路感染及び大腿骨骨折各 3 例（1.2%）、腹痛、敗血症、小腸閉塞、関節痛、急性腎障害、COVID-19、コロナウイルス感染、脳卒中、痙攣発作、発熱性好中球減少症及び下痢各 2 例（0.8%）、対照群で呼吸困難及び医療機器関連感染各 3 例（1.2%）、腹痛、肺炎、胸水、丹毒、疾患進行、急性胆嚢炎及び低カリウム血症各 2 例（0.8%）であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 2 例、尿路感染及び下痢各 1 例、対照群の疾患進行及び低カリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 55/260 例（21.2%）、対照群で 26/249 例（10.4%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で好中球減少症及び好中球数減少各 5 例（1.9%）、疲労 4 例（1.5%）、そう痒症、悪心及び口内炎各 3 例（1.2%）、関節痛、筋肉痛、下痢、腹痛、無力症、貧血、浮動性めまい、痙攣発作、AST 増加、爪の障害、筋痙攣及び胸水

各 2 例（0.8%）、対照群で関節痛 6 例（2.4%）、駆出率減少 4 例（1.6%）、そう痒症及び筋肉痛各 2 例（0.8%）であった。このうち、本薬群の好中球減少症及び好中球数減少各 5 例、疲労、そう痒症及び口内炎各 3 例、悪心、関節痛、筋肉痛、下痢、腹痛、無力症、爪の障害及び筋痙縮各 2 例、浮動性めまい及び AST 増加各 1 例、対照群の関節痛 6 例（2.4%）、駆出率減少 4 例、筋肉痛 2 例、そう痒症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する化学療法後の維持療法の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 8 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg
[一 般 名] パルボシクリブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 10 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法後に疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PATINA 試験）において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、対照群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬群において延長していたこと等から、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 非盲検試験である PATINA 試験における主要評価項目が治験担当医師判定による PFS であったことを踏まえ、事前に計画された画像評価の間隔と実施された当該間隔の差異が PFS の解析結果に及ぼした影響、実施された PFS の感度分析の目的等を明確にした上で、PATINA 試験における PFS の結果を考察する必要がある。

専門協議における議論を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

事前に計画された画像評価の間隔²²⁾と実施された画像評価の間隔の差異及び当該差異が有効性評価に及ぼした影響について、申請者は下記のとおり説明しており、申請者の説明は理解可能と考える。

- 事前に計画された画像評価の間隔と実施された当該間隔の差異について、実施された画像評価の間隔の中央値は治験担当医師判定及び BICR 判定のいずれにおいても本薬群及び対照群で 12.0 週であった。治験担当医師判定において（i）規定日の範囲内で実施された画像評価の割合、（ii）規定

²²⁾ PATINA 試験において画像評価は、第 1 サイクル第 1 日目から、疾患進行と判定されるまで 12 週間ごと（±7 日）に実施し、さらに臨床的に必要と判断された場合、追加の画像評価を実施することとした。

日の範囲よりも早く実施された画像評価の割合及び (iii) 規定日の範囲よりも遅く実施された画像評価の割合は本薬群及び対照群においてそれぞれ (i) 62.5 及び 69.1%、(ii) 14.3 及び 13.3%並びに (iii) 23.2 及び 17.6%であった。また、BICR 判定においてはそれぞれ (i) 62.2 及び 68.4%、(ii) 15.1 及び 14.5%並びに (iii) 22.7 及び 17.1%であった。規定日より遅れて実施された画像評価の割合は対照群と比較して本薬群でやや高かった。一方、本薬群及び対照群における (iii) 規定日の範囲よりも遅く実施された画像評価における遅延期間の中央値 [90%範囲] (日) は、治験担当医師判定においてそれぞれ 8 [1, 29] 及び 11 [1, 31] 並びに BICR 判定において 8 [1, 30] 及び 10 [1, 31] であり、いずれも対照群と比較して本薬群で短く、本薬群で疾患進行の判定が系統的に遅れたことを示唆する傾向は認められなかったことから、画像評価の間隔の差異により本薬群に有利な結果となった可能性は低いと考える。

また、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項に示した感度分析 1 は治験担当医師判定と BICR 判定のいずれか早いイベントを採用し、判定間の不一致が有効性評価に及ぼす影響を確認する目的、感度分析 2 は本薬群に不利かつ対照群に有利な仮定を置いた保守的な設定でも本薬の有効性が期待できるかを確認する目的で実施されたものである。PATINA 試験における PFS の結果は、非盲検下での判定、評価時期、打ち切りの取扱いに依存しており、評価に限界があると考ええるものの、複数の感度分析において主要解析の結果と異なる傾向は認められないことから、PATINA 試験において本薬の有効性が示されたと考える。

PATINA 試験では本薬群より対照群において同意撤回した患者の割合が高く (本薬群 10.3%、対照群 19.8%)、同意撤回までの期間の中央値 [範囲] (日) は本薬群及び対照群でそれぞれ 661 [26, 1779] 及び 216 [1, 1713] であった。審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項に示した、同意撤回の影響を検討するために実施された感度分析 (tipping-point 解析) では、同意撤回により打ち切りとなった対照群の患者において、イベント発生リスクが低下するという仮定の下で、下記の①～④の手順でイベント日の多重補完が行われた。当該解析結果においてもハザード比の点推定値は大きく変動しておらず、主要解析の結果と異なる傾向は認められなかったことから、PATINA 試験の対照群における同意撤回は本薬の有効性評価に大きな影響を及ぼすものではなかったと考える。

- ① すべての患者を対象に、投与群及び層別因子を説明変数に含めた Cox 比例ハザードモデルを当てはめ、ベースライン累積ハザード関数を推定し、投与群及び層別因子を反映させることで各患者の累積ハザード関数及び生存関数を算出した。
- ② 上記①で推定した生存関数に基づき、同意撤回により打ち切りとなった対照群の各患者について、打ち切り日における生存確率を推定し、当該患者において同意撤回による打ち切り日までイベントが発生しなかったという条件の下で、推定した生存確率以下の範囲で一様乱数を発生させた。なお、リスク低減率を考慮する場合は、リスク低減率 10%、20%、30%及び 99%に対応して、0.9、0.8、0.7 及び 0.01 を同意撤回により打ち切りとなった各患者の累積ハザードに乗じた。
- ③ 推定された生存関数の逆変換を用いて、上記②で発生させた乱数と生存確率が一致する時点をイベント日として補完した。なお、補完された日がデータカットオフ日 (2024 年 10 月 15 日) を超える場合は、データカットオフ日で打ち切りとした。
- ④ 上記②及び③を 100 回反復し、それぞれについて Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を推定し、Rubin のルールに従って点推定値及び 95%CI を算出した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²³⁾であると判断した。

また、機構は、本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬及び併用する抗 HER2 抗体又は内分泌療法剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には本薬/抗 HER2 抗体/内分泌療法剤投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法	- 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請者の設定どおり、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤、又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。 - 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）

²³⁾ 骨髄抑制、間質性肺疾患及び肝機能障害（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」等参照）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における化学療法後の維持療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報等を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法

[用法・用量]（下線部追加）

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法〉

トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤、又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）及び内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして

1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔警告〕（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

〔禁忌〕（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

〔効能・効果に関連する注意〕（下線部追加）

〈効能共通〉

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における化学療法後の維持療法〉
2. 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する注意〕（変更なし）

1. 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
2. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は 75 mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1 週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 好中球減少に付随して 38.5°C以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。
Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASCO/CAP ガイドライン	American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CI	confidence interval	信頼区間
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CR	complete response	完全奏効
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Metastatic Breast Cancer Living Guideline	
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PATINA 試験	AFT-38/WI215662 試験	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Pmab		ペルツズマブ (遺伝子組換え)
PT	preferred term	基本語
PR	partial response	部分奏効
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
Rb	Retinoblastoma	網膜芽細胞腫
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
Tmab		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
Tmab/Pmab		Tmab と Pmab との併用

Tmab/Pmab/ アナス トロゾール		Tmab、Pmab 及びアナストロゾールの併 用
Tmab/Pmab/ レ ト ロ ゾール		Tmab、Pmab 及びレトロゾールの併用
タキサン系抗悪性腫 瘍剤/Tmab		タキサン系抗悪性腫瘍剤と Tmab との併 用
タキサン系抗悪性腫 瘍剤/Tmab/Pmab		タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及び Pmab の併用
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
ド セ タ キ セ ル / Tmab/Pmab		ドセタキセル、Tmab 及び Pmab の併用
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ビノレルビン/Tmab		ビノレルビンと Tmab との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
化学療法/Tmab		化学療法と Tmab との併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 HER2 抗体/内分泌 療法剤		抗 HER2 抗体と内分泌療法剤との併用
国内診療ガイドライ ン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
本剤		イブランス錠
本薬		パルボシクリブ
本薬/抗 HER2 抗体/ 内分泌療法剤		本薬、抗 HER2 抗体及び内分泌療法剤の 併用